体外診断用医薬品

1005871001-059D
（第４版）

IRI

Immuno Enzymometric Assay

インスリンキット

STEテスト「TOSOH」II（IRI）

ST AIA-PACK IRI

1005871001-059D
体外診断用医薬品

＊＊2009年 5月改訂（第4版）
＊2006年10月改訂（第3版）
品目番号 13A2X00174000010

この添付文書をよく読んでから使用してください。

インスリンキット
ST Eテスト「TOSOH」II（IRI）
免疫反応試薬

＊ EIA法による血清、ヘパリン血漿又はEDTA血漿中の
インスリン（IRI）測定用試薬

[全般的な注意]
1. 本品は体外診断用医薬品ですので、それ以外の目的には使用しないでください。
2. 疾患の診断には他の検査成績や臨床症状を考慮して総合的に判断してください。
3. 添付文書以外の使用については保証を致しません。
4. 本キットの構成試薬には、HBs抗原、HIV抗体及びHCV抗体が陰性であることが確認されていますが被検検体の取扱いと同様に取扱いには注意してください。
5. 全自動エンザイムイムノアッセイ装置をご使用の際には、装置添付の取扱説明書をよく読んでから使用してください。
6. 本品は、全自動エンザイムイムノアッセイ装置AIA-1200シリーズ、AIA-600での使用はできません。

[形状・構造等（キットの構成）]
本製品のご使用の際には、本添付文書のほかそれぞれの添付文書もご参照ください。

1. Eテスト「TOSOH」II（IRI）免疫反応試薬
   抗インスリンマウスモノクローナル抗体固定化ビーズ
   抗インスリンマウスモノクローナル抗体アルカリ性ホスファターゼ結合物
2. Eテスト「TOSOH」II（IRI）標準品セット
   Eテスト「TOSOH」II（IRI）標準品（1）
   Eテスト「TOSOH」II（IRI）標準品（2）
   Eテスト「TOSOH」II（IRI）標準品（3）
   Eテスト「TOSOH」II（IRI）標準品（4）
   Eテスト「TOSOH」II（IRI）標準品（5）
   Eテスト「TOSOH」II（IRI）標準品（6）
3. Eテスト「TOSOH」II（IRI）検体希釈液
4. Eテスト「TOSOH」II基質セット（ラベルに**桃色**で**SUB II**と表示）
   1）Eテスト「TOSOH」II基質
      4-メチルウンベリフェリルりん酸
   2）Eテスト「TOSOH」II基質溶解液
5. Eテスト「TOSOH」II洗浄液
6. Eテスト「TOSOH」II分注液

[使用目的]
血清又は血漿中のインスリン（IRI）の測定

[測定原理]
1. 特徴
1）全自動エンザイムイムノアッセイ装置（AIA-1200シリーズ及びAIA-600を除く）を用いて、短時間で自動測定できます。（抗原抗体反応時間は10分）
2）高親和性抗インスリンモノクローナル抗体を用いた1ステップサンドイッチEIA（IEMA）法です。
3）抗インスリンモノクローナル抗体と酵素標識された抗インスリンモノクローナル抗体が、試薬カップに凍結乾燥状態で封入されているため、試薬調製の必要がありません。
4）抗原抗体反応から蛍光測定まで専用の試薬カップ内で行われるため、コンタミネーションやキャリーオーバーがほとんどありません。
5）放射性同位元素を使用していないので、そのための特殊な設備を必要としません。

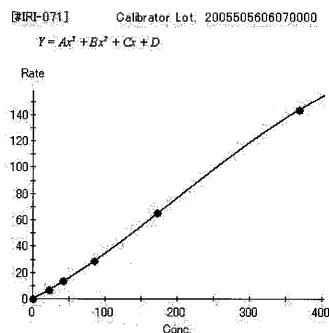
2. 測定原理
本法の原理は、2種類の抗体を用いた1ステップサンドイッチEIA（IEMA）法です。磁性ビーズに固定化された抗インスリンモノクローナル抗体と、酵素としてアルカリ性ホスファターゼが標識された抗インスリンモノクローナル抗体とが、凍結乾燥体として試薬カップに封入されています。この試薬カップに分注水と検体を添加すると、凍結乾燥試薬が溶解し抗原抗体反応が開始します。
一定時間、一定温度で抗原抗体反応をした後、洗浄水で洗浄することにより遊離の酵素標識抗体と検体成分を除去します（B・F分離）。その後、磁性ビーズに結合した酵素活性を測定するため酵素基質として4-メチルウンベリフェリルりん酸を添加し、酵素反応の結果得られる蛍光物質（4-メチルウンベリフェロン）の生成速度を測定することにより、血清、ヘパリン血漿又はEDTA血漿中のインスリン濃度を知ることができます。

[操作上の注意]
＊1. 検体には新鮮な血清又は血漿を用いてください。**血漿にはヘパリン血漿又はEDTA血漿を用いてください。**血清又は血漿を分取する場合は、溶血させないようご注意ください。溶血検体では赤血球内のインスリン分解酵素の影響により低値を示すことがあります。検体を保存する場合は2～8℃は避け、－20℃以下で凍結保存してください。
2. 凍結保存検体の凍結融解の繰り返しは避けてください。
3. 検体の希釈にはEテスト「TOSOH」II（IRI）検体希釈液を用い、十分に混和してください。
＊＊4. 妨害物質
遊離型ビリルビンは17 mg/dLまで、抱合型ビリルビンは18 mg/dLまで、脂質は1,600 mg/dLまで、アルブミンは5.0 g/dLまで、アスコルビン酸は20 mg/dLまで、ヘパリンは100 U/mL（日本薬局方定量法による）まで、EDTAは10 mg/mLまで、それぞれ検体に添加しても測定値に影響を与えないことが確認されています。
なお、ヘモグロビンは、特に低濃度検体において、測定値に影響を与えることが確認されました。溶血検体では赤血球内のインスリン分解酵素の影響により低値を示すことがありますので、溶血検体の使用は避けてください。
＊5. クエン酸を含む検体は低値を示すことがあります。
6. 2～8℃保存されていた試薬をご使用の際には、15～25℃に戻してからご使用ください。

[用法・用量（操作方法）]
1. 試薬の調製法及び調製後の貯法・有効期間
1）免疫反応試薬
Eテスト「TOSOH」II（IRI）免疫反応試薬の防湿袋を開封してご使用ください。開封後は、15～25℃放置で1日、2～8℃保存で7日間有効です。
2）検体希釈液
Eテスト「TOSOH」II（IRI）検体希釈液は液体ですので、開封後、そのままご使用ください。開封後は密封するならば、2～8℃保存で7日間有効です。
3）標準品
Eテスト「TOSOH」II（IRI）標準品（1）は液体ですので、開封後、必要量を検体カップにとりそのままご使用ください。Eテスト「TOSOH」II（IRI）標準品（2）～（6）は凍結乾燥品ですので、それぞれ精製水1.0 mLで溶解してご使用ください。いずれも、開封後あるいは調製後は密封するならば、2～8℃保存で1日間有効です。
Eテスト「TOSOH」II（IRI）標準品の表示濃度はWHOのIRI国際標準品（WHO 1st IRP 66/304）を基準として決めたものです。
4）基質液
Eテスト「TOSOH」II基質1びんにEテスト「TOSOH」II基質溶解液1びん（100 mL）を加えて基質液を調製してください。調製後は、遮光下、15～25℃で3日間、2～8℃保存で7日間有効です（直射日光、紫外線に当てないように注意してください）。
5）洗浄水
Eテスト「TOSOH」II洗浄液1びんを適量の精製水で希釈して2.5 Lとし、濃度勾配を生じないよう十分に混和して、洗浄水を調製してください。調製後は15～25℃放置で30日間有効です。
6）分注水
Eテスト「TOSOH」II分注液1びんを適量の精製水で希釈して5 Lとし、濃度勾配を生じないよう十分に混和して、分注水を調製してください。調製後は15～25℃放置で30日間有効です。

2. 必要な器具・器材・試薬等
＊＊1）検体測定時には精度管理用サンプルを測定し、ご施設での日常の精度管理を実施してください。なお、精度管理用サンプルとしては、別売の弊社コントロールをお薦めします。
2）測定の際には、必要に応じてピペット、サンプルカップ、サンプルチップ等をご用意ください。

3. 測定（操作）法
1）Eテスト「TOSOH」II（IRI）免疫反応試薬の試薬カップのアルミシールを破ります。
2）この試薬カップに分注水100 μLと、標準品又は検体50 μLを正確に加え、磁石で磁性ビーズを振動させながら撹拌し、37℃で10分間、抗原抗体反応を行います。
3）試薬カップを洗浄水で洗浄し、未反応の酵素標識抗体及び検体成分を除去します（B・F分離）。
4）基質液を一定量注入した後、磁性ビーズを振動・攪拌させながら、酵素反応により生成した蛍光物質の蛍光強度を落射型蛍光光度計を用いて、励起波長363 nm、蛍光波長447 nmで測定し、蛍光物質の生成速度を算出します。
＊＊5）標準品に対する蛍光物質の生成速度から検量線を作成し、検体中のインスリン濃度を算出します。
なお、検量線は次の場合に作成します。
① 免疫反応試薬のロットの変更時
② 同一の免疫反応試薬ロットにおいて90日を超えた場合
③ 精度管理用サンプルの値が変動するなど検量線の状態が適切でないと考えられた場合
6）測定結果が320 μU/mLを超えたときは検体希釈液を用いて適宜希釈率を変えて検体を希釈し、同様の操作1）～5）により再測定します。

＊＊ 全自動エンザイムイムノアッセイ装置AIA-1800を使用したときに得られる検量線の例を次に示します。

[測定結果の判定法]
1. 測定結果の判定
1）Eテスト「TOSOH」II（IRI）標準品セットを用いて作成した検量線から検体中のインスリン濃度を算出します。
2）結果を判定するための基準値は各検査施設で設定してください。
3）参考基準範囲
健常者200例の血清中インスリン濃度を測定し、求めた参考基準範囲は1.1～17.0 μU/mLとなりました。なお、参考基準範囲は種々の要因で変動しますので、各施設にて設定願います。

2. 判定上の注意
1) 疾患の診断には他の検査成績や臨床症状を考慮して総合的に判断してください。
2) SI単位への変換について
本添付文書においてはインスリン濃度をμU/mL単位で表記しています。SI単位である mU/L への変換には次の関係式を用いることができます。
mU インスリン/L = μU インスリン/mL × 1.0

[臨床的意義]

インスリン(Insulin)は、膵臓のランゲルハンス氏島β細胞より分泌される51個のアミノ酸からなる分子量5,700のポリペプチドであり、A鎖(21個のアミノ酸からなる)とB鎖(30個のアミノ酸からなる)が2か所でS-S結合をしており、更にA鎖内に1か所S-S結合があることが知られています(*1,2*)。

糖代謝異常の検索や糖尿病の検査としては、通常血中グルコースが測定されていますが(*3*)、インスリンは糖代謝などに関与している重要なホルモンであり(*4*)、血中インスリンの測定は、糖尿病をはじめとする糖代謝異常を起こす疾患の診断、病態解析、二次性糖尿病との鑑別、インスリノーマをはじめとする低血糖症の診断に極めて有用です(*5*)。

[性能]

1. 感度
1) Eテスト「TOSOH」II(IRI)標準品(1)の蛍光単位(FU、Rateとも呼ぶ)は8(nmol/(L･s))以下です。
2) Eテスト「TOSOH」II(IRI)標準品(1)とEテスト「TOSOH」II(IRI)標準品(6)のFUを測定して、インスリン濃度に対するFUの比[注]を求めると、0.2～1.8(nmol/(L･s))/(μU/mL)となります。
[注] FUの比は、下式により計算しました。
FUの比=(A－B)/C
A:標準品(6)のFU (nmol/(L･s))
B:標準品(1)のFU (nmol/(L･s))
C:標準品(6)のインスリン濃度 (μU/mL)

2. 正確性
インスリン濃度が10～260 μU/mLの既知濃度検体[注]を測定するとき、その測定値は表示濃度の100±20%以内です。
[注] 既知濃度検体とは、東ソーIRI標準品を対照としてEテスト「TOSOH」II(IRI)を用いて測定し、表示値を定めた検体をいいます。

3. 同時再現性
インスリン濃度が10～260 μU/mLの異なる3種類の検体をそれぞれ10回同時に測定するとき、それぞれの測定値の変動係数は15%以下です。

4. 測定範囲:0.5～320 μU/mL
低濃度検出限界0.5 μU/mLは、標準品(1)の10回測定値(FU)の平均＋2×SDの濃度換算値に基づいて算出しました。
抗原過剰により誤って低い値が報告される現象は20,000 μU/mL以下の濃度ではおこりません。

5. 交叉反応性

交叉反応性物質	交叉率(%)
ウシ インスリン	72
ブタ インスリン	100
ヒツジ インスリン	75
ヒト C-ペプチド	N.D.
ヒト プロインスリン	2

※N.D.:検出不能

6. 相関性試験成績
本法(y)と弊社EIA法(x)との相関性を検討した結果は以下のとおりです。
y = 0.954 x + 0.165
r = 0.997
n = 47
本法でヘパリン血漿(y)と血清(x)との相関性を検討した結果は以下のとおりです。
y = 0.975 x - 0.704
r = 0.999
n = 91
* 本法でEDTA血漿(y)とヘパリン血漿(x)との相関性を検討した結果は以下のとおりです。
y = 0.991 x + 0.719
r = 0.998
n = 60

[使用上又は取扱い上の注意]

1. 使用上の注意
1) 使用期限を過ぎた試薬は使用しないでください。
**2) 試薬トレイ間での試薬カップの載せ替えは、試薬の誤った識別につながりますので、絶対に行わないでください。特に、免疫反応試薬を試薬トレイごと架設する機種は、項目名及びロット番号の識別を試薬トレイのバーコード情報でのみ行い、個々の試薬カップのドットコードでは行いませんのでご注意ください。
**3) 検量線の有効期間は90日です。これを過ぎた場合は、新たに検量線を作成してください。また、精度管理用サンプルの測定値が変動するなど検量線の状態が適切でないと考えられる場合には、90日以内であっても検量線を作成しなおしてください。
4) 測定には新鮮な検体を用いてください。検体の保存が必要な場合には凍結して保存してください。凍結融解の繰り返しは避けてください。
5) 試験器具などの汚れは判定を誤らせることがありますので、清浄なものを使用してください。
6) 本製品のご使用に当たっては、次に示す別売の試薬と組み合わせてください。
Eテスト「TOSOH」II(IRI)標準品セット
Eテスト「TOSOH」II(IRI)検体希釈液
Eテスト「TOSOH」II基質セット(ラベルに**桃色**で**SUB II**と表示)
Eテスト「TOSOH」II洗浄液
Eテスト「TOSOH」II分注液
*7) 本品は血清又は血漿中のインスリン測定試薬ですので、検体には上記以外のものを用いないでください。なお、血漿にはヘパリン血漿又はEDTA血漿を用いてください。
*8) 検体にはHAMA(Human Anti-mouse Antibody)を含むものがありますが、マウスモノクローナル抗体を用いた測定系では正しい測定値が得られないことがあります。また、各種疾患の治療等の目的でご使用になった薬物の影響により、測定値が変動することがあります。疾患の診断には他の検査成績や臨床症状を考慮して総合的に判断してください。
9) インスリン自己抗体を有する患者検体では正しい測定値が得られないことがあります。

2. 取扱い上(危険防止)の注意
1) 試料(検体)はHIV、HBV、HCV等の感染の恐れがあるものとして取り扱ってください。検査にあたっては感染の危険を避けるために使い捨て手袋を着用し、また口によるピペッティングを行わないでください。
2) 本品には保存剤としてアジ化ナトリウムが含まれています。使用に際しては、誤って目や口に入ったり、皮膚に付着した場合には水で十分に洗い流す等の応急措置を行い、必要があれば医師の手当て等を受けてください。

3. 廃棄上の注意
1) 本品には保存剤としてアジ化ナトリウムが含まれています。アジ化ナトリウムは鉛管・銅管と反応して爆発性のある金属アジドを生成することがありますので、廃棄する場合は、多量の水で薄めるようにしてください。
2) 検体の付着したピペットチップ、手袋などの器具及び測定終了後の試薬カップはオートクレーブ(例えば121℃、20分以上)などで滅菌後廃棄してください。
3) 試薬及び器具等を廃棄する場合には、廃棄物の処理及び清掃に関する法律、水質汚濁防止法等の規定に従って処理してください。

[貯蔵方法及び有効期間]

1. 貯蔵方法 2～8℃保存
2. 有効期間 12ケ月
※使用期限は、箱、アルミ袋及びトレイのラベルに記載されています。

****[包装単位]**

品番	品名	包装
0025260	ST Eテスト「TOSOH」II(IRI) 免疫反応試薬	100回測定分

※別売品

品番	品名	包装
0015360	Eテスト「TOSOH」II(IRI) 標準品セット	標準品(1): 1.0 mL入り ×2本 標準品(2)-(6): 各1.0 mL用 ×2本
0015560	Eテスト「TOSOH」II(IRI) 検体希釈液	4.0 mL入り ×4本
0015968	Eテスト「TOSOH」II基質セット Eテスト「TOSOH」II基質 Eテスト「TOSOH」II基質溶解液	 100 mL用 ×2本 100 mL入り ×2本
0015955	Eテスト「TOSOH」II洗浄液	100 mL入り ×4本
0015956	Eテスト「TOSOH」II分注液	100 mL入り ×4本

[主要文献]

1. 豊田隆謙、石塚 仁、小野利夫、佐々木雅佳:インスリン,日本臨床(増刊),**44**, 136-143 (1986).
2. 松田文子、葛谷 健:インスリン、プロインスリン、Cペプチド,ホルモンと臨床(夏季増刊),**63**, 152-163 (1980).
3. 中川昌一:インスリン、その数値をどう読むか,日本臨床(増刊),**31**, 1636-1644 (1973).
4. 葛谷 健:血中インスリン測定法とその動態,糖尿病学の進歩,第1集(診断と治療社),17-33 (1967).
5. 赤沼安夫、山東博之:血漿インスリン,臨床検査,**Mook No. 18**, 70-88 (1984).

[問い合わせ先]

東ソー株式会社 バイオサイエンス事業部
カスタマーサポートセンター
〒252-1123 神奈川県綾瀬市早川2743-1
フリーダイアル (0120) 17-1200
TEL. (0467) 76-5384
FAX. (0467) 79-2550

[製造販売業者の氏名又は名称及び住所]

製造販売元

TOSOH
東ソー株式会社
東京都港区芝 3-8-2
TEL. (03)5427-5181
FAX. (03)5427-5220

製造元

TOSOH
東ソー・エイアイエイ株式会社
富山県富山市岩瀬古志町2番地

ST AIA-PACK IRI

CE

Европейски потребители / Evropští zákazníci / Europæiske kunder /Europäische Kunden / European customers / Ευρωπαίοι πελάτες / Clientes europeos / Euroopa kliendid / Consommateurs européens / Európai ügyfelek / Clienti europei / Europos klientai / Eiropas klienti /Klienci europejscy / Clientes europeus / Clienţii europeni / Evropski kupci / Európski zákazníci / Europeiska kunder

bg Инструкции за употреба на различни езици са на разположение на нашия уебсайт: www.tosohbioscience.eu в раздела Помощ и поддръжка (Service & Support). Хартиено копие може да бъде получено на fax +32 13 66 47 49 или e-mail: info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Този продукт съдържа материали с човешки или животински произход и трябва да бъде третиран като потенциално инфекциозен.

cs Návod k použití v různých jazycích je dostupný na našich webových stránkách: www.tosohbioscience.eu v sekci " Service & Support" . Tištěnou verzi můžete obdržet faxem, číslo: +32 13 66 47 49, nebo e-mailem: info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Tento výrobek obsahuje materiály pocházející ze zvířat nebo od lidí a je třeba s nimi zacházet jako s potenciálně infekčními.

da Flersprogede brugsanvisninger findes på vores hjemmeside: www.tosohbioscience.eu under " Service & Support" sektionen. Trykte brugsanvisninger kan rekvireres pr. fax +32 13 66 47 49 eller e-mail: info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Dette produkt indeholder menneskelige eller animalske udgangsmaterialer og bør behandles som potentielt infektiøst.

de Bedienungsanleitungen in verschiedenen Sprachen sind auf unserer Webseite www.tosohbioscience.eu Im Kapitel „Service & Support " erhältlich. Ein Papierexemplar erhalten Sie auf schriftliche Anfrage an Faxnummer +32 13 66 47 49 oder per E-Mail an: info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Dieses Produkt enthält menschliches oder tierisches Basismaterial und sollte daher wie eine potenzielle Infektionsquelle behandelt werden.

el Θα βρείτε τις Οδηγίες χρήσης σε πολλές γλώσσες στη διαδικτυακή τοποθεσία μας: www.tosohbioscience.eu στην ενότητα "Service & Support" . Μπορείτε να λάβετε την έντυπη μορφή υποβάλλοντας αίτηση μέσω φαξ στον αριθμό +32 13 66 47 49 ή μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου: info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Το προϊόν αυτό περιέχει υλικό ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως δυνητικά μολυσματικό.

en Instructions For Use in multiple languages are available on our website: www.tosohbioscience.eu under the" Service & Support" section. A paper version can be obtained by fax +32 13 66 47 49 or e-mail: info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ This product contains human or animal source materials and should be treated as potentially infectious.

es Las instrucciones de uso están disponibles en diferentes idiomas en nuestra página web: www.tosohbioscience.eu en la sección de "Service & Support" (Servicio y Soporte). También podemos enviarle una versión impresa a través del fax +32 13 66 47 49 o por correo electrónico: info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Este producto contiene tejidos de origen humano o animal y debe ser tratado como producto potencialmente infeccioso.

et Eri keeltes kasutusjuhendid on saadaval meie veebilehel: www.tosohbioscience.eu alajaotuses „Service & Support" . Paberkandjal versiooni saab tellida faksinumbril +32 13 66 47 49 või e-posti teel: info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ See toode sisaldab inim- või loomse päritoluga aineid ning võib olla nakkusohtlik.

fr Les instructions d' utilisation sont disponibles en plusieurs langues sur notre site web, www.tosohbioscience.eu, dans la rubrique « Service & Support ». Vous pouvez obtenir un exemplaire papier par fax, au n ° +32 13 66 47 49, ou par e-mail, à l' adresse : info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Ce produit contient des substances animales ou humaines et doit, par conséquent, être traité comme un produit potentiellement infectieux.

hu A Használati utasítás több nyelven elérhető webszájtunkon: www.tosohbioscience.eu, a „Service & Support " (Szolgáltatás és Támogatás) szekció alatt. Nyomtatott változat igényelhető faxon a +32 13 66 47 49-es telefonszámon vagy e-mailben: info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Ez a termék emberi vagy állati forrásanyagokat tartalmaz, ezért lehetségesen fertőzőként kell kezelni.

it Istruzioni per l' Uso in diverse lingue sono disponibili sul nostro sito web www.tosohbioscience.eu alla sezione "Service & Support" . Versione cartacea può essere richiesta via fax al +32 13 66 47 49 o via e-mail a info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Il prodotto contiene materiali di origine umana o animale e va trattato come potenzialmente infettivo.

lt Naudojimo instrukcijas įvairiomis kalbomis galite rasti mūsų tinklalapio www.tosohbioscience.eu skyriuje „Service & Support ". Popierinę versiją galite gauti faksu +32 13 66 47 49 arba el. paštu info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Šiame gaminyje yra žmogaus arba gyvūnų kilmės medžiagų, tad elkitės taip, tarsi jie galėtų sukelti infekciją.

lv Lietošanas instrukcijas dažādās valodās ir pieejamas mūsu interneta vietnē: www.tosohbioscience.eu sadaļā „Service & Support" (Apkalpošana un Atbalsts). Drukātu versiju iespējams saņemt pa faksu: +32 13 66 47 49 vai e-pastu: info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Šis produkts satur cilvēku vai dzīvnieku izejmateriālus un ir uzskatāms par potenciāli infekciju saturošu.

pl Instrukcja Użytkowania w różnych językach jest dostępna na naszej stronie internetowej: www.tosohbioscience.eu w zakładce „Service & Support " (Serwis i Wsparcie). O wersję papierową można pytać pod nr faksu: +32 13 66 47 49 lub e-mailem: info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Produkt zawiera materiał pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego i dlatego należy go traktować jako potencjalnie zakaźny.

pt As instruções de utilização encontram-se disponíveis em diversos idiomas no nosso sitio: www.tosohbioscience.eu na secção "Service & Support" (Serviços e Assistência). Pode ainda obter uma versão em papel através do fax +32 13 66 47 49 ou do email info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Este produto contém materiais de origem humana ou animal e deve ser tratado como potencialmente infeccioso.

ro Instrucţiuni de utilizare în diverse limbi sunt disponibile pe site-ul nostru: www.tosohbioscience.eu, la secţiunea "Service & Support" (Service şi asistenţă tehnică). O versiune pe hârtie poate fi obţinută comandând-o prin fax, la +32 13 66 47 49, sau prin e-mail, la info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Acest produs conţine materiale de provenienţă umană sau animală şi trebuie tratate ca potenţial infecţioase.

sl Večjezična navodila za uporabo so na voljo na naši spletni strani: www.tosohbioscience.eu v razdelku "Service & Support" (Servis in podpora). V papirni obliki jih lahko prejmete po faksu: +32 13 66 47 49 ali elektronski pošti: info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Ta izdelek vsebuje materiale človeškega ali živalskega izvora, kar lahko privede do okužb.

sk Návod na použitie vo viacerých jazykoch je dostupný na našej web stránke: www.tosohbioscience.eu, v sekcii " Service & Support" . Vytlačenú verziu možno získať faxom +32 13 66 47 49 alebo cez e-mail: info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Tento výrobok obsahuje materiál z ľudských alebo zvieracích zdrojov a malo by sa s ním zaobchádzať ako s potenciálne infekčným materiálom

sv Bruksanvisning på flera språk finns att tillgå på vår webbplats: www.tosohbioscience.eu under rubriken " Service & Support" . En pappersversion kan erhållas per fax +32 13 66 47 49 eller e-post: info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Denna produkt innehåller material med humant eller animalt ursprung och skall behandlas som potentiellt infektiös.

Attention

For North and South American Customers: Please refer to the AIA-AAM Docs on CD for the appropriate information.

Para los Clientes en Norte y Sur América: favor de referirse a los documentos AIA-AAM en Disco para la información apropiada.

Aos clientes da América do Norte e América do Sul: favor consultar os documentos do AIA-AAM que estão em CD para informações adequadas.

Pour les clients en Amérique du Nord et en Amérique du Sud: veuillez consulter les documents AIA-AAM sur le CD pour l' information appropriée.

ST AIA-PACK IRI

For Quantitative Measurement of insulin (IRI) in Serum, Heparinized Plasma or EDTA Plasma

NAME AND INTENDED USE

ST AIA-PACK IRI is designed for IN VITRO DIAGNOSTIC USE ONLY for the quantitative measurement of insulin (IRI) in human serum, heparinized plasma or EDTA plasma on TOSOH AIA System Analyzers.

SUMMARY AND EXPLANATION OF TEST

Insulin, the antidiabetic hormone, is produced in the pancreatic B cell as a large preproinsulin containing 109 amino acid residues with a molecular weight of approximately 11,500 *(1,2)*. This peptide is rapidly converted by cleavage to proinsulin consisting of 86 amino acid residues with a molecular weight of approximately 9,000 and is stored within the B cell secretory granules *(3)*. Equimolar quantities of insulin (51 amino acids with a molecular weight of approximately 6,000) and C-peptide (31 amino acids, molecular weight of approximately 3,000) are produced through proteolytic cleavage and then secreted along with a small amount of proinsulin *(4)*. Insulin exists in polymeric forms depending on the pH and zinc content. The monometric insulin molecule is composed of two polypeptide chains, "alpha" and "beta" which are connected by two interchain disulfide bridges of cystine *(3)*.

Insulin is degraded in most tissues and has a plasma half-life of 7 - 15 minutes in man. It is also rapidly and completely inactivated in the gastrointestinal tract. Daily production of insulin in a healthy adult is 40 - 50 units. After binding to its specific receptors on target cell membranes, insulin acts as an anabolic and anticatabolic hormone, influencing the rates of carbohydrate, lipid, protein and electrolyte metabolism *(5-7)*.

Insulin release is stimulated by glucose. A failure to respond to this glucose stimulus may be one of the fundamental defects in human diabetes *(8-10)*. The factors stimulating or inhibiting insulin release or the factors decreasing the tissue response to insulin have been well documented.

PRINCIPLE OF THE ASSAY

The ST AIA-PACK IRI is a two-site immunoenzymometric assay which is performed entirely in the AIA-PACK test cups. Insulin present in the test sample is bound with monoclonal antibody immobilized on a magnetic solid phase and enzyme-labeled monoclonal antibody in the AIA-PACK test cups. The magnetic beads are washed to remove unbound enzyme-labeled monoclonal antibody and are then incubated with a fluorogenic substrate, 4-methylumbelliferyl phosphate (4MUP). The amount of enzyme-labeled monoclonal antibody that binds to the beads is directly proportional to the insulin concentration in the test sample. A standard curve is constructed, and unknown sample concentrations are calculated using this curve.

MATERIAL PROVIDED (ST AIA-PACK IRI, Cat. No. 0025260)

Plastic test cups containing lyophilized eight magnetic beads coated with anti-insulin mouse monoclonal antibody and 100 μL of anti-insulin mouse monoclonal antibody (to human insulin) conjugated to bovine alkaline phosphatase with sodium azide as a preservative.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

The following materials are not provided but are required to perform insulin analysis using the ST AIA-PACK IRI (Cat. No. 0025260) on the TOSOH AIA Systems Analyzers. They are available separately from TOSOH.

Materials			Cat. No.
AIA Nex·IA or AIA-21			0018539
AIA Nex·IA or AIA-21 LA			0018540
AIA-1800 ST			0019836
AIA-1800 LA			0019837
AIA-2000 ST			0022100
AIA-2000 LA			0022101
AIA-600 II			0019014
AIA-600 II BCR			0019328
AIA-360			0019945
AIA-PACK SUBSTRATE SET II			0020968
AIA-PACK SUBSTRATE REAGENT II			
AIA-PACK SUBSTRATE RECONSTITUENT II			
AIA-PACK IRI CALIBRATOR SET			0020360
CALIBRATOR (1)	0	μU/mL	
CALIBRATOR (2)	20	μU/mL (approx.)	
CALIBRATOR (3)	40	μU/mL (approx.)	
CALIBRATOR (4)	80	μU/mL (approx.)	
CALIBRATOR (5)	160	μU/mL (approx.)	
CALIBRATOR (6)	340	μU/mL (approx.)	
AIA-PACK IRI SAMPLE DILUTING SOLUTION			0020560
AIA-PACK WASH CONCENTRATE			0020955
AIA-PACK DILUENT CONCENTRATE			0020956
SAMPLE CUPS			0018581
AIA-PACK DETECTOR STANDARDIZATION TEST CUP			0020970
AIA-PACK SAMPLE TREATMENT CUP			0020971

Additional Requirements for AIA Nex·IA / AIA-21 only:	
PIPETTE TIPS	0018552
PRELOADED PIPETTE TIPS	0018583
Additional Requirements for AIA-600 II, AIA-1800 and AIA-2000:	
PIPETTE TIPS	0019215
TIP RACK	0019216
PRELOADED PIPETTE TIPS	0022103

Only materials obtained from TOSOH should be used. Materials obtained elsewhere should not be substituted since assay performance is characterized based strictly on TOSOH materials.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

1. The ST AIA-PACK IRI is intended for in vitro diagnostic use only.
2. Test cups from different lots or different assays should not be mixed within a tray.
3. The ST AIA-PACK IRI contains sodium azide, which may react with lead or copper plumbing to form potentially explosive metal azides. When disposing of such reagents, always flush with large volumes of water to prevent azide build-up.
4. Human serum is not used in the preparation of this product; however, since human specimens will be used for samples and other quality control products in the lab may be derived from human serum, please use standard laboratory safety procedures in handling all specimens and controls.
5. Do not use beyond the expiration date.
6. The ST AIA-PACK IRI has been designed so that the high dose "hook effect" is not a problem for the vast majority of samples. Samples with insulin concentrations between 320 and 20,000 μU/mL will read > 320 μU/mL. The "hook effect" phenomenon may occur at insulin concentrations > 20,000 μU/mL.
7. TOSOH AIA-1200 series or AIA-600 Immunoassay Analyzers can NOT be used to perform the ST AIA-PACK IRI assay.

STORAGE AND STABILITY

All unopened materials are stable until the expiration date on the label when stored at the specified temperature.

Materials	Cat. No.
2-8°C:	
ST AIA-PACK IRI	0025260
AIA-PACK IRI CALIBRATOR SET	0020360
AIA-PACK IRI SAMPLE DILUTING SOLUTION	0020560
AIA-PACK SUBSTRATE SET II	0020968
AIA-PACK WASH CONCENTRATE	0020955
AIA-PACK DILUENT CONCENTRATE	0020956
1-30°C:	
AIA-PACK DETECTOR STANDARDIZATION TEST CUP	0020970
AIA-PACK SAMPLE TREATMENT CUP	0020971

ST AIA-PACK IRI test cups may be stored at 18-25°C for up to 1 day. Calibrators and Sample Diluting Solution should be used within 1 day and 7 days of opening or reconstituting, respectively, provided the vials are kept tightly sealed and refrigerated at 2-8°C. Reconstituted substrate solution is stable for 3 days at 18-25°C or 7 days at 2-8°C. Working diluent and wash solutions are stable for 30 days at 18-25°C. Reagents should not be used if they appear cloudy or discolored.

SPECIMEN COLLECTION AND HANDLING

- Serum, heparinized plasma or EDTA plasma is required for the assay. Citrated plasma SHOULD NOT BE USED.
- If using serum, a venous blood sample is collected aseptically without additives. Store at 18-25°C until a clot has formed (usually 15-45 minutes), then centrifuge to obtain the serum specimen for assay.
- If using heparinized plasma or EDTA plasma, a venous blood sample is collected aseptically with designated additive. Centrifuge and separate plasma from the packed cells as soon as possible.
- Specimen types should not be used interchangeably during serial monitoring of an individual patient. Measured concentrations may vary slightly between sample types in certain patients.
- Samples may be stored at 2-8°C for up to 24 hours prior to analysis. If the analysis cannot be done within 24 hours, the sample should be stored frozen at –20°C or below for up to 60 days.
- Repeated freeze-thaw cycles should be avoided. Turbid serum samples or samples containing particulate matter should be centrifuged prior to testing. Prior to assay, bring frozen samples to 18-25°C slowly and mix gently.
- The sample required for analysis is 50 μL.

PROCEDURE

For the AIA Nex·IA / AIA-21, AIA-600 II, AIA-1800, AIA-2000 and AIA-360, please refer to their Operator's Manual for detailed instructions.

I. Reagent Preparation

A) Substrate Solution

Bring all reagents to 18-25°C before preparing the working reagent. Add the entire contents of the AIA-PACK SUBSTRATE RECONSTITUENT II (100 mL) to the lyophilized AIA-PACK SUBSTRATE REAGENT II and mix thoroughly to dissolve the solid material.

B) Wash Solution

Add the entire contents of the AIA-PACK WASH CONCENTRATE (100 mL) to approximately 2.0 L of CAP Class I or NCCLS Type I Reagent Grade water, mix well, and adjust the final volume to 2.5 L.

C) Diluent

Add the entire contents of the AIA-PACK DILUENT CONCENTRATE (100 mL) to approximately 4.0 L of CAP Class I or NCCLS Type I Reagent Grade water, mix well, and adjust the final volume to 5.0 L.

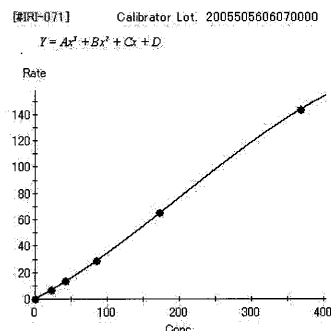
II. Calibration Procedure

A) Calibration Curve

The calibrators for use with the ST AIA-PACK IRI have been standardized on WHO 1st IRP 66/304 (1974).

The calibration curve for ST AIA-PACK IRI is stable for up to 90 days. Calibration stability is monitored by quality control performance and is dependent on proper reagent handling and TOSOH AIA System maintenance according to the manufacturer's instructions.

Recalibration may be necessary more frequently if controls are out of the established range for this assay or when certain service procedures are performed (e.g. temperature adjustment, sampling mechanism changes, maintenance of the wash probe or detector lamp adjustment or change). For further information regarding instrument operation, consult the TOSOH AIA System Operator's Manual.

A sample calibration curve from AIA-1800 follows and shows the algorithm used for calculating results.

B) Calibration Procedure
1. Refer to the appropriate TOSOH AIA System Operator's Manual for the procedural instructions.
2. Verify that both the calibrator lot and concentration numbers have been correctly entered into the software.
3. CALIBRATOR (1) for ST AIA-PACK IRI is provided ready for use. TOSOH recommends that all calibrators should be run in triplicate.
4. CALIBRATOR (2)-(6) for ST AIA-PACK IRI are lyophilized. All levels should be reconstituted with 1.0 mL of CAP Class I or NCCLS Type I Reagent Grade water. TOSOH recommends that all calibrators should be run in triplicate.

C) Calibration Acceptability Criteria
1. The mean rate for the CALIBRATOR (1) should be < 3.0 nmol/(L·s).
2. Since there is a direct relationship between concentration and rate, the rate should increase as the concentration increases.
3. The replicate values should be within a 10% range.

D) Calibration Review and Acceptance
1. Review the calibration curve carefully, using the criteria listed above.
2. Edit the calibration if necessary, then accept the calibration.

For further information regarding calibration, consult the TOSOH AIA System Operator's Manual.

III. Quality Control Procedure

A) Commercially Available Controls

Commercially available controls should be run at least once per day. It is recommended that at least two levels of controls, normal and abnormal, be used. Laboratory policy for this particular assay designates the following:

Control Material: ____________________

Frequency: ____________________

Lot number of control material, acceptable limits, and corrective action to be taken if controls do not meet laboratory criteria will be found in a separate quality control document maintained by the laboratory.

B) Quality Control Procedure
1. Assay quality control specimens as instructed in the specific Operator's Manual for your analyzer. In addition, refer to the TOSOH AIA System Operator's Manual for detailed instructions on defining and editing the files.
2. Quality control material to be run with this assay is defined by individual laboratory policy.

IV. Specimen Processing

A) Preparation

Following specific instructions in the Operator's Manual for the analyzer, place samples on the instrument appropriately. Barcoded primary tubes as well as sample cups can be run on the AIA Nex·IA / AIA-21, AIA-600 II, AIA-1800, AIA-2000 and AIA-360.

B) Assay Procedure
1. Ensure a sufficient quantity of ST AIA-PACK IRI test cups for the number of samples to be run.
2. Load patient samples as instructed in the Operator's Manual and proceed with analysis. Note: The AIA Nex·IA / AIA-21, AIA-600 II, AIA-1800 and AIA-2000 will require AIA-PACK SAMPLE TREATMENT CUPs if onboard dilutions are utilized.

PROCEDURAL NOTES

1. Lyophilized substrate must be completely dissolved.
2. Ligand assays performed by the TOSOH AIA System Analyzers require that the laboratory use water designated by the College of American Pathologists as Class I or by NCCLS as Type I. Water should be tested at least once per month and should be free of particulate matter including bacteria. The pH of the water should also be routinely tested. For further information, consult the NCCLS document "Preparation and Testing of Reagent Water in the Clinical Laboratory," NCCLS Document C3-A3, Volume 11 No. 13, originally approved as a guideline by NCCLS in October 1997.
3. If a specimen insulin concentration is found to be greater than the upper limit of the assay range, 320 μU/mL, the specimen should be diluted with the AIA-PACK IRI SAMPLE DILUTING SOLUTION and reassayed according to the Assay Procedure. The recommended dilution for specimens containing greater than 320 μU/mL is 1:10 or 1:100. It is desirable to dilute the specimen so that the diluted specimen reads between 10 and 300 μU/mL. The dilution factor should be entered into the software. For further information on the dilution of specimens, refer to the TOSOH AIA System Operator's Manual.
4. The TOSOH AIA System Analyzers can store two different calibration curves for each analyte at one time. Therefore, up to two different lots of ST AIA-PACK IRI test cups can be used during the same run.
5. If the assay specifications for this test are not ready in the system software, the specifications must be entered under test code **058**.

CALCULATION OF RESULTS

The TOSOH AIA System Analyzers perform all sample and reagent handling operations automatically. The TOSOH AIA System Analyzers read the rate of fluorescence produced by the reaction and automatically convert the rate to insulin concentration in μU/mL.

For samples requiring dilution, the AIA Nex·IA / AIA-21, AIA-600 II, AIA-1800 and AIA-2000 will automatically perform dilutions and calculate results if the dilution factors are entered into the software. Dilution factors may be entered into the Test File, or pre-defined dilution factors may be selected in Specimen Processing.

EVALUATION OF RESULTS

Quality Control

In order to monitor and evaluate the precision of the analytical performance, it is recommended that commercially available control samples should be assayed according to the local regulations.

The minimum recommendations for the frequency of running internal control material are:

After calibration, three levels of the internal control are run in order to accept the calibration curve.

The three levels of controls are repeated when certain service procedures are performed (e.g. temperature adjustment, sampling mechanism changes, maintenance of the wash probe or detector lamp adjustment or change).

After daily maintenance, at least two levels of the control should be run in order to verify the overall performance of the TOSOH AIA System Analyzers.

If one or more control sample value(s) is out of the acceptable range, it is necessary to investigate the validity of the calibration curve before reporting patient results.
Standard laboratory procedures should be followed in accordance with the strict regulatory agency under which the laboratory operates.

LIMITATIONS OF THE PROCEDURE

- For diagnostic purposes, the results obtained from this assay should be used in conjunction with other data (e.g. symptoms, results of other tests, clinical impressions, therapy, etc.).
- Using ST AIA-PACK IRI, the highest measurable concentration of insulin in specimens without dilution is 320 μU/mL, and the lowest measurable concentration in specimens is 0.5 μU/mL (assay sensitivity).
- Although the approximate value of the highest calibrator is 340 μU/mL, the exact concentration may be slightly different. The assay specification, ASSAY RANGE HIGH, should be defined as the upper limit of the assay range, 320 μU/mL.
- Hemolyzed samples should not be used for the ST AIA-PACK IRI assay because hemolysis may falsely bring down the value due to insulin-degrading enzyme in red blood cells.
- Lipemia has an insignificant effect on the assay except in the case of gross lipemia where spatial interference may occur.
- Specimens from patients taking medicines and/or medical treatment may show erroneous results.
- Samples containing fibrin may exhibit either falsely elevated or falsely decreased results.
- Specimens from patients who have received preparations of mouse monoclonal antibodies for diagnosis or therapy may contain human anti-mouse antibodies (HAMA). Such specimens may show falsely elevated values when tested for insulin.
- Specimens in the presence of autoantibody to insulin may show discrepant results.
- For a more complete understanding of the limitations of this procedure, please refer to the SPECIMEN COLLECTION AND HANDLING, WARNINGS AND PRECAUTIONS, STORAGE AND STABILITY, and PROCEDURAL NOTES sections in this insert sheet.

EXPECTED VALUES

Each laboratory should determine a reference interval which corresponds to the characteristics of the population being tested. As with all diagnostic procedures, clinical results must be interpreted with regard to concomitant medications administered to the patient *(11)*.

Reference Ranges

The interval given here was determined in serum samples from 200 apparently healthy Asian individuals.

Reference Interval = 1.1 - 17.0 μU/mL (1.1 - 17.0 mU/L)

Conversion Factors

Insulin concentrations in this application are in units of μU/mL. Conversion to SI units of mU/L may be made using the following equation:

mU insulin/L = μU insulin/mL x 1.0

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

ACCURACY

a. Recovery: Three serum pools were spiked with three different levels of insulin and assayed before and after spiking.

Sample	Initial Value (μU/mL)	Insulin Added (μU/mL)	Expected Value (μU/mL)	Measured Value (μU/mL)	Percent Recovery (%)
Serum A1	8.97	259.1	268.1	264.1	98.5
	8.97	129.6	138.5	142.7	103.0
	8.97	64.8	73.7	72.6	98.5
Serum B1	7.67	259.1	266.8	260.1	97.5
	7.67	129.6	137.2	138.4	100.9
	7.67	64.8	72.4	71.6	98.9
Serum C1	10.4	259.1	269.5	264.4	98.1
	10.4	129.6	140.0	141.7	101.3
	10.4	64.8	75.2	76.1	101.2

b. Dilution: Three serum samples containing high concentrations of insulin were serially diluted with AIA-PACK IRI SAMPLE DILUTING SOLUTION and assayed.

Sample	Dilution Factor	Expected Value (μU/mL)	Measured Value (μU/mL)	Percent Recovery (%)
Serum A2	none		226.8	
	7.5/10	170.1	173.4	101.9
	5.0/10	113.4	116.7	102.9
	2.5/10	56.7	56.7	100.0
	1.0/10	22.7	21.0	92.4
Serum B2	none		265.2	
	7.5/10	198.9	207.2	104.2
	5.0/10	132.6	143.2	108.0
	2.5/10	66.3	70.4	106.2
	1.0/10	26.5	25.1	94.6
Serum C2	none		290.9	
	7.5/10	218.2	226.2	103.7
	5.0/10	145.5	156.0	107.3
	2.5/10	72.7	75.9	104.3
	1.0/10	29.1	27.6	94.9

PRECISION

a. Within run precision was determined using three controls in a total of 20 runs. Within each run, one set of duplicates per control was assayed. The mean of each duplicate was used to obtain the pooled standard deviation (SD), which was then used to calculate the coefficient of variation (CV).

Sample	Mean (μU/mL)	Pooled SD (μU/mL)	CV (%)
Serum A3	12.3	0.277	2.3
Serum B3	92.2	1.324	1.4
Serum C3	164.4	2.436	1.5

b. Total precision was determined by the duplicate assay of three controls in 20 separate runs. The means of each run were used to calculate the pooled standard deviation (SD) and coefficient of variation (CV).

Sample	Mean (μU/mL)	Pooled SD (μU/mL)	CV (%)
Serum A3	12.3	0.559	4.6
Serum B3	92.2	2.425	2.6
Serum C3	164.4	4.669	2.8

CORRELATION

The correlation between serum (x) and heparinized plasma (y) on ST AIA-PACK IRI was carried out using 91 patient specimens.

Slope	0.975
y-Intercept	-0.704
Correlation Coefficient	0.999
Range of Samples	1.2 - 281.9
Number of Samples	91

The correlation between heparinized plasma (x) and EDTA plasma (y) on ST AIA-PACK IRI was carried out using 60 patient specimens.

Slope	0.991
y-Intercept	0.719
Correlation Coefficient	0.998
Range of Samples	1.4 - 240.7
Number of Samples	60

SPECIFICITY

The following substances were tested for cross-reactivity. The cross-reactivity (%) is the percentage of the compound which will be identified as insulin. If these compounds are present in the specimen at the same concentration as insulin, the final result will be increased by these percentages.

Compound	Cross-reactivity (%)
Bovine insulin	72
Porcine insulin	100
Ovine insulin	75
Human C-peptide	N.D.
Human proinsulin	2

(N.D. : not detectable)

SENSITIVITY

The minimal detectable concentration (MDC) of insulin is estimated to be 0.5 μU/mL. The MDC is defined as the concentration of insulin which corresponds to the rate of fluorescence that is two standard deviations from the mean rate of fluorescence of 20 replicate determinations of a CALIBRATOR (1).

INTERFERENCE

Interference is defined, for the purposes of this study, as recovery outside of 10% of the known mean concentration of the specimen after the following substances are added to human specimens.

- Free bilirubin (up to 17 mg/dL) and conjugated bilirubin (up to 18 mg/dL) do not interfere with the assay.
- Lipemia, as indicated by triglyceride concentration (up to 1,600 mg/dL), does not interfere with the assay.
- Ascorbic acid (up to 20 mg/dL) does not interfere with the assay.
- Protein, as indicated by human albumin concentration (up to 5.0 g/dL), does not interfere with the assay.
- Heparin (up to 100 U/mL) does not interfere with the assay.
- EDTA (up to 10 mg/mL) does not interfere with the assay.
- Hemoglobin could interfere with the assay particularly at low range.
  Hemolyzed samples should not be used for the ST AIA-PACK IRI assay because hemolysis may falsely bring down the value due to insulin-degrading enzyme in red blood cells.

REFERENCES

1. Wrenshall, G. A., et al., The Story of Insulin. Indiana University Press. Bloomington (1962).
2. Lavy, P. L., The Pancreatic Beta Cell Structure and Function. New Eng. J. Med. 276, 187 (1967).
3. Steiner, D. F., Proinsulin and the Biosynthesis of Insulin. New Eng. J. Med. 283, 522 (1970).
4. Levine, R., Mechanisms of Insulin Secretion. New Eng. J. Med., 283, 522 (1970).
5. Rieser, P., Insulin, Membranes and Metabolism. Williams and Wilkins, Baltimore (1967).
6. Ashmore, J., Weber, G., Hormonal Control of Carbohydrate Metabolism in Liver in "Carbohydrate Metabolism and its Disorders" (ed. Dickens, Randle and Wholan) Academic Press, London, New York (1968).
7. Samols, E., Immunological Aspect of Insulin on the Nature and Treatment of Diabetes Mellitus. (ed. Leibel, Wrenshall) Excepta Medica Foundation, Amsterdam (1965).
8. Fajans, S. S., Conn, J. W., The Early Recognition of Diabetes Mellitus. Ann. N. Y. Acad. Sci. 82:208 (1959).
9. Cerasi, E., Luft, R., Plasma Insulin Response to Glucose Infusion in Healthy Subjects and in Diabetes Mellitus. Acta Endocr. (kbh) 55:278-304 (1967).
10. Cerasi, E., et al., Decreased Sensitivity of the Pancreatic beta-Cells to Glucose in Prediabetic and Diabetic Subjects. Diabetes 21: 224-234 (1972).
11. Young, D., Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests. 3rd Edition, Washington, DC, American Association for Clinical Chemistry Press (1990).

TOSOH CORPORATION
Shiba-koen First Bldg.
3-8-2 Shiba, Minato-ku, Tokyo 105-8623
Japan
Phone :+81-3-5427-5181
Fax :+81-3-5427-5220

TOSOH EUROPE N.V.
Transportstraat 4
B-3980 Tessenderlo, Belgium
Phone :+32-13-66 88 30
Fax :+32-13-66 47 49

TOSOH BIOSCIENCE, INC.
6000 Shoreline Ct., Suite 101
South San Francisco, CA94080, USA
Phone :+1-650-615-4970
Fax :+1-650-615-0415
Phone :(800)248-6764
Fax :(800)685-7595

European Conformity

In vitro diagnostic medical device

Consult instructions for use

Temperature limitation

Batch code / Lot number

Manufacturer

Authorized representative in the European Community

Use by date

Catalogue number / Part number

Supplied by

Net volume (after reconstitution for lyophilized material)